

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 9/50</b>		(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/40902</b>
<b>A1</b>		(43) Date de publication internationale: 19 août 1999 (19.08.99)
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR99/00280</b> (22) Date de dépôt international: 9 février 1999 (09.02.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/01781 13 février 1998 (13.02.98) <b>FR</b> (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>RHO-DIA CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR).</b> (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): <b>DUPUIS, Dominique [FR/FR]; Appartement 40, 60, rue Galliéni, F-94170 Deuil-la-Barre (FR).</b> (74) Mandataire: <b>OBOLSKY, Michel; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).</b>		(81) Etats désignés: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: **ENCAPSULATION SYSTEM WITH ORGANIC CORE AND MINERAL CORTEX BASED ON ALUMINIUM HYDROXYCARBONATE AND PREPARATION METHOD**(54) Titre: **SYSTEME D'ENCAPSULATION A COEUR ORGANIQUE ET A ECORCE MINERALE A BASE D'HYDROXYCARBONATE D'ALUMINIUM ET SON PROCEDE DE PREPARATION**

## (57) Abstract

The invention concerns an encapsulation system comprising an organic core and a mineral cortex characterised in that: the core consists wholly or partly of at least one organic active principle; the mineral cortex consists wholly or partly of aluminium hydroxycarbonate; and the cohesion of said encapsulation system is ensured by means of at least one non-ionic surfactant comprising at least one hydrophobic segment and at least one hydrophilic segment. The invention also concerns a method for preparing said encapsulation system.

## (57) Abrégé

La présente invention concerne un système d'encapsulation comprenant un coeur organique et une écorce minérale caractérisés en ce que: le coeur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif organique; l'écorce minérale est constituée en tout ou partie d'hydroxycarbonate d'aluminium et en ce que la cohésion dudit système d'encapsulation est réalisée à l'aide d'au moins un tensioactif non ionique et comprenant au moins un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile. Elle a également pour objet un procédé de préparation dudit système d'encapsulation.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

"Système d'encapsulation à coeur organique et à écorce minérale à base d'hydroxycarbonate d'aluminium et son procédé de préparation"

La présente invention a pour objet un nouveau système d'encapsulation possédant une surface externe de nature essentiellement minérale et adaptée à la protection et/ou au relargage contrôlé de composé(s) organique(s).

5

Parmi les systèmes d'encapsulation déjà disponibles pour l'inclusion de substances organiques, on peut en distinguer deux types principaux :

- le premier système s'apparente à un système dit réservoir ;  
10 l'agent à encapsuler y est retenu à l'aide d'une membrane classiquement de nature polymérique. Ces capsules organiques sont obtenues par réaction interfaciale. La taille des capsules est généralement largement supérieure au micron ;
- le second système est dit système matriciel ; l'agent à  
15 encapsuler y est dispersé dans un réseau organique (polymère) ou dans une substance de nature minérale (en particulier silice). A titre illustratif de ce second système, on peut notamment citer les formulations phytosanitaires pour le relargage contrôlé d'insecticides avec des microcapsules de silice (Zairyo gijutsu, Vol. 5, n° 5 (1987) 231-236). Ces microcapsules de quelques microns  
20 sont préparées par précipitation d'un silicate alcalin en présence d'une émulsion eau dans huile, les particules étant ensuite calcinées. Les surfaces spécifiques des microcapsules sont très élevées (comprises entre 200 à 400 m<sup>2</sup>/g). Le principe actif est introduit par adsorption sur la poudre avec un  
taux d'adsorption relativement faible, de l'ordre de 10 %.

25

La présente invention a précisément pour objet de proposer un nouveau système d'encapsulation particulièrement avantageux au regard des systèmes évoqués ci-dessus.

L'encapsulation obtenue selon la présente invention a pour premier intérêt de protéger les principes actifs encapsulés d l'agr ssivité de  
30 l' nvironnement chimiqu par des capsules bio- ou éocompatibles. Enfin, elle a surtout pour avantage d perm ttre leur relargage soit par diffusion soit par dissolution de la coque, sous l'effet d'un changement de pH.

Plus précisément, le système d'encapsulation revendiqué met à profit la capacité de l'hydroxycarbonate d'aluminium à ne se solubiliser qu'à partir d'un pH inférieur à 5. Il garantit ainsi dans tout milieu hôte de pH supérieur à 5, une encapsulation efficace aux composés organosolubles qu'il encapsule. L'hydroxycarbonate d'aluminium a en outre l'avantage de posséder une charge cationique qui peut être modulée en fonction du pH de précipitation. Il s'avère donc possible de moduler les interactions de charges entre le coeur constituant le système d'encapsulation et son écorce. Ceci présente un intérêt en terme de limitation de l'agglomération des particules du système d'encapsulation et de qualité de dépôt.

L'encapsulation de ces principes actifs est réalisée selon l'invention par précipitation in situ de l'hydroxycarbonate d'aluminium, constituant en tout ou partie l'écorce minérale de la capsule, en présence du ou desdits principe(s) actif(s) à encapsuler.

Le problème, plus précisément posé et résolu selon la présente invention, portait sur la formation d'une capsule à écorce composée d'hydroxycarbonate d'aluminium et donc de nature minérale autour d'un coeur essentiellement organique. Il importait de trouver un système tensioactif efficace pour, le cas échéant, stabiliser la formulation en soi du principe actif présent au coeur de la capsule, et surtout, permettre l'adhésion entre le coeur de nature organique et l'écorce à base d'hydroxycarbonate d'aluminium à caractère inorganique.

L'utilisation d'un tensioactif non ionique composé d'au moins un segment à caractère hydrophile et d'au moins un segment à caractère hydrophobe a permis de répondre de manière satisfaisante à cette double exigence.

En conséquence, la présente invention a pour premier objet un système d'encapsulation comprenant un coeur organique et une écorce minérale caractérisé en ce que :

- le coeur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif organique,

- l'écorce minérale est constituée en tout ou parti d'hydroxycarbonate d'aluminium et

- en ce que la cohésion dudit système d'encapsulation est réalisée à l'aide d'au moins un tensioactif non ionique et comprenant au moins  
5 un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile.

Au sens de la présente invention, on entend couvrir sous la définition tensioactif à segment(s) hydrophobe(s) et segment(s) hydrophile(s), tout tensioactif possédant soit des motifs ou des chaînes à caractère hydrophile ou hydrophobe.

10 A titre illustratif mais non limitatif de ces tensioactifs, on peut notamment citer les composés suivants :

- les alcools gras polyalkoxylés, comme les alcools gras polyéthoxylés,
- les alkylphénolpolyoxyalkylénés comme les di- ou tri-  
15 styrylphénols,
- les alcools ou alkyléthers polyvinyliques et
- les copolymères blocs comme le polystyrène/poly(oxyde d'éthylène).

En ce qui concerne le degré de polymérisation du segment  
20 poly(oxyde alkylène) présent chez certains composés identifiés ci-dessus, il est généralement compris entre 2 et 50 moles et plus préférentiellement varie entre 3 et 25 moles.

De manière préférée, ce tensioactif possède en outre une valeur HLB (Hydrophile-Lipophile Balance) propice pour stabiliser le cas échéant  
25 l'émulsion ou la dispersion du ou des principe(s) actif(s) organique(s) encapsulé(s). Généralement, cette valeur HLB est supérieure à 6 et de préférence supérieure à 10.

Plus préférentiellement, le tensioactif non ionique considéré selon la présente invention est choisi parmi les alcools polyalkoxylés, les tristyryl  
30 phénols et les copolymères blocs.

A titre représentatif des copolymères blocs conv nant à la présente invention, on citera tout particulièrement le copolymère

polystyrène/poly(oxyde d'éthylène) commercialisé sous le nom UPSE 1030<sup>®</sup> par la société Goldschmidt.

Parmi les alcools gras polyalkoxylés, l'alcool polyéthoxylé commercialisé sous le nom Emulgapur LM755<sup>®</sup> conduit également à des  
5 résultats satisfaisants selon l'invention.

Généralement, ce tensioactif non ionique est présent dans le système d'encapsulation revendiqué en quantité suffisante pour assurer la cohésion dudit système. De préférence, il est présent à raison d'environ 1 à 3 % exprimé en poids par rapport aux composants organiques.

10 En ce qui concerne le principe actif encapsulé, il peut être incorporé au sein du système d'encapsulation tel quel c'est-à-dire sous sa forme native, c'est-à-dire solide ou liquide.

On peut également envisager de l'incorporer sous la forme d'une émulsion aqueuse. Dans ce cas particulier, il est présent au niveau de la phase  
15 discontinue. Cette émulsion aqueuse peut être notamment obtenue par incorporation du principe actif pur ou du principe actif préalablement dissous dans une huile appropriée de type huile de silicone par exemple.

Il est également possible d'incorporer le principe actif sous la forme d'une dispersion aqueuse.

20 Généralement, le principe actif en tant que tel ou préalablement dissous dans une huile, peut être dispersé ou émulsionné jusqu'à 70 % en poids de la phase aqueuse.

Dans ces deux cas, le principe actif organique est de préférence stabilisé au sein de la phase aqueuse préalablement à l'encapsulation.

25 Comme évoqué précédemment, le principe actif peut être stabilisé au sein de la dispersion ou de l'émulsion aqueuse par le tensioactif non ionique selon l'invention. Toutefois, on peut également envisager d'incorporer au sein de la dispersion ou émulsion, un ou plusieurs autres tensioactifs.

30 Ces agents tensioactifs annexes, notamment utiles pour disperser, émulsionner, solubiliser et/ou stabiliser les divers composés à

encapsuler peuvent être anioniques, non-ioniques, cationiques, zwitterioniques ou amphotères.

A titre illustratif de ces composés, on peut plus particulièrement citer :

- 5           – les agents tensioactifs anioniques tels que les alkylesters sulfonates, les alkylsulfates, les alkylamides sulfates et les sels d'acides gras saturés ou insaturés ;
- les agents tensioactifs non-ioniques tels que les alkylphénol polyoxyalkylénés, les glucosamides, les glucamides, les glycérolamides  
10 dérivés de N-alkylamines, les alcools aliphatiques en C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> polyoxyalkylénés, les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène avec un composé hydrophobe ou résultant de la condensation de l'oxyde de propylène avec le propylène glycol, les oxydes d'amines, les alkylpolyglycosides et leurs dérivés polyoxyalkylénés, les amides gras en C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> et les acides gras, les  
15 amides, les amines, les amidoamines éthoxylés ;
- les agents tensioactifs amphotères et zwitterioniques tels que ceux de type bétaine comme les bétaines, les sulfo-bétaines, les amidoalkylbétaines, les alkylsultaïnes, les produits de condensation d'acides gras et d'hydroxylats de protéines, les cocoamphoacétates et  
20 cocoamphodiacétates, les alkylampho-propionates ou -dipropionates, les dérivés amphotères des alkylpolyamines.

En ce qui concerne, la nature des composés organiques susceptibles d'être encapsulés conformément à la présente invention, il peut  
25 s'agir de composés à intérêt thérapeutique de type vitamines, de composés utiles dans le domaine phytosanitaire de types insecticides, ou encore d'agents destinés à un emploi en cosmétique comme les parfums, les agents anti-UV par exemple, etc.

30           En ce qui concerne plus particulièrement l'hydroxycarbonate d'aluminium il constitue, en tout ou partie, l'écorce du système d'encapsulation revendiqué.

On peut en effet envisager de l'associer à au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique au niveau de l'écorce minérale.

Selon cette variante, le coeur organique est enrobé d'au moins  
5 deux couches minérales distinctes et consécutives, l'une à base d'hydroxycarbonate d'aluminium et l'autre à base d'au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique. Dans ce cas particulier, le(s) dépôt(s) d'oxyde(s) métallique(s) sont de préférence effectué(s) consécutivement au dépôt d'hydroxycarbonate d'aluminium.

10 L'association d'au moins un oxyde métallique à l'hydroxycarbonate d'aluminium a pour avantage d'optimiser la diffusion des substances actives à travers l'écorce minérale. En fait, cet avantage repose sur une optimisation de la porosité et/ou de la sensibilité de l'écorce au pH.

En ce qui concerne l'oxyde métallique susceptible d'être incorporé  
15 au niveau de l'écorce minérale du système d'encapsulation, il peut être choisi parmi les oxydes ou précurseurs d'oxydes de silicium, de titane, de zirconium, de zinc, de magnésium, d'yttrium, de cérium et leurs mélanges.

A titre d'oxyde métallique convenant tout particulièrement à la présente invention, on peut citer les oxydes minéraux qui sont de préférence  
20 choisis parmi les oxydes de silicium, de zirconium, de cérium et leurs mélanges.

Plus préférentiellement il s'agit d'une silice, une alumine, un silicoaluminate ou un de leurs mélanges.

25 La taille des particules du système d'encapsulation revendiqué peut être de l'ordre de quelques dizaines de microns. De manière préférée, elle est comprise entre environ 0,1 et 10  $\mu\text{m}$ .

Le système d'encapsulation proposé selon l'invention possède généralement un rapport massique charge minérale/charge organique inférieur  
30 ou égal à 1.



La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un système d'encapsulation possédant un coeur organique constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif organique et une écorce minérale constituée en tout ou partie d'hydroxycarbonate d'aluminium caractérisé en ce qu'il comprend :

- la précipitation in situ, en milieu aqueux, d'hydroxycarbonate d'aluminium, à un pH supérieur à 5, sous agitation en présence d'au moins un tensioactif non ionique, possédant au moins un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile et d'au moins un principe actif organique,
- la récupération de ladite dispersion aqueuse ainsi formée et le cas échéant,
- sa formulation sous une forme sèche.

En ce qui concerne le tensioactif non ionique, il répond à la définition proposée précédemment dans le cadre de la description détaillée du système d'encapsulation revendiqué.

La précipitation de l'hydroxycarbonate d'aluminium est effectuée par mise en contact d'une solution aqueuse d'aluminate de sodium carbonaté et de chlorure d'aluminium.

En ce qui concerne cette étape de précipitation in situ, elle est bien entendu effectuée à une valeur de pH appropriée pour conduire à une précipitation de l'hydroxycarbonate d'aluminium. En conséquence, ce pH doit être supérieur à 5. Il est de préférence compris entre 6 et 8. Le cas échéant, il peut s'avérer nécessaire de réajuster la valeur de pH au cours de cette étape de précipitation.

La précipitation in situ de l'hydroxycarbonate d'aluminium est réalisée sous agitation. Elle est de préférence, réalisée à température ambiante. Toutefois, cette température peut varier entre 25 à 70°C.

En ce qui concerne le principe actif organique, il est présent lors de la précipitation in situ de l'hydroxycarbonate d'aluminium soit sous sa forme native soit sous la forme d'une émulsion ou d'une dispersion aqueuse.

L'émulsion et la dispersion aqueuses du principe actif sont telles que définies précédemment.

De préférence, la charge minérale et la charge organique sont utilisées avec un rapport massique inférieur ou égal à 1.

En ce qui concerne la nature des différents composants et notamment le tensioactif non ionique ainsi que leurs quantités respectives  
5 retenues dans le cadre du procédé revendiqué, on se reportera aux éléments décrits précédemment lors de la description du système d'encapsulation revendiquée selon l'invention.

On peut également envisager de faire subir à la dispersion aqueuse obtenue à l'issue de la seconde étape du procédé revendiqué une  
10 nouvelle étape de précipitation in situ d'un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique annexe. Il peut notamment s'agir d'un oxyde et/ou précurseur tel qu'identifié précédemment. De préférence cet oxyde métallique est de la silice.

Selon cette variante du procédé revendiqué, on obtient un  
15 système d'encapsulation comprenant une écorce minérale composée de deux couches minérales distinctes et consécutives, la couche interne étant à base d'hydroxycarbonate d'aluminium et la couche externe constituée d'au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'oxyde métallique.

La formulation sous une forme sèche des dispersions aqueuses  
20 obtenues à l'issue du procédé revendiqué peut être réalisée par toute méthode conventionnelle sous réserve que celle-ci n'affecte pas la stabilité du ou des composés actifs encapsulés.

Comme discuté précédemment, le système d'encapsulation revendiqué et celui susceptible d'être obtenu selon le procédé revendiqué, sont  
25 particulièrement avantageux pour la protection et le relargage contrôlé des principes actifs organosolubles qu'ils contiennent.

Ce relargage peut être réalisé soit par diffusion par les pores du système d'encapsulation, par dissolution du système d'encapsulation sous l'effet d'une diminution du pH à une valeur inférieure à 5 dans le milieu externe  
30 contenant ledit système ou plus classiquement par fracture dudit système d'encapsulation.

Le second mode de relargage est particulièrement avantageux pour les domaines industriels de type pharmaceutique ou phytosanitaire. Il permet de s'assurer de la stabilité de la formulation pour toute valeur de pH supérieure à 5 et par là même de moduler la diffusion du principe actif soit au  
5 niveau d'un site déterminé et caractérisé par un pH inférieur à 5 comme la cavité gastrique pour ce qui est des applications thérapeutique par exemple, ou à un moment déterminé par ajustement du pH du milieu hôte à une valeur inférieure en 5, comme au moment de l'emploi de la formulation phytosanitaire correspondante.

10 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un système d'encapsulation tel que défini ou obtenu selon l'invention pour la protection et/ou le relargage contrôlé de principe(s) actif(s) organosoluble(s).

Les exemples figurant ci-après sont présentés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

15

#### **EXEMPLE 1 :**

**Enrobage d'une émulsion de polydiméthylsiloxane (PDMS) par une écorce d'hydroxycarbonate d'aluminium.**

#### 20 **Description de l'émulsion (polydiméthylsiloxane) :**

Emulsion d'une huile silicone (MIRASIL DM 500 000<sup>®</sup>) stabilisée par un alcool éthoxylée (Emulgapur LM 755<sup>®</sup>), Dodécyle Sulfate de Sodium SDS et Rhéozan<sup>®</sup>.

ES : 44 %

25 Viscosité : 1180 mPa.S

Taille : 2,6 microns (déterminé à l'aide d'un SYMPATEC<sup>®</sup>)

pH : 5,6

#### **Matières premières :**

- Solution de chlorure d'aluminium (SPCA)

30	densité	1,52
	Titre en Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	21,5 à 24,5 %

10

	Titre en $\text{Na}_2\text{O}$	17 à 19 %
	- Solution d'aluminate de sodium (SPCA)	
	densité	1,5
	oxyde d'aluminium	24 %
5	oxyde de sodium	19 %
	- Carbonate de sodium (Prolabo)	
	Rectapur <sup>b</sup>	99 % $\text{Na}_2\text{CO}_3$

Composition globale du milieu réactionnel :

10	Emulsion :	50 g
	Eau :	443,5 g
	Solution d'aluminate carbonaté	43,5 g
	Solution de chlorure d'aluminium	32 g

15 La solution d'aluminate carbonaté a été au préalable préparée à partir de :

	Solution d'aluminate de sodium	81,75 g
	eau épurée	144,8 g
	Carbonate de sodium	60,0 g

20 Mode opératoire

Dans un réacteur muni d'une agitation, on introduit à 25 °C, 443,5 g d'eau et 50 g d'émulsion. Le pH est ajusté à 6,5 par ajout de quelques gouttes d'aluminate carboné. Après stabilisation du pH à 6,5 on ajoute de façon simultanée la solution d'aluminate de sodium (débit : 2 ml/mn) et la solution de

25 chlorure d'aluminium (débit : 1,2 ml/mn). Quelques minutes après le début d'introduction des réactifs la suspension floccule, la dispersion est remise en suspension par ultrasons. La dispersion est transférée dans un réacteur muni d'une agitation, l'introduction des réactifs est alors poursuivie jusqu'à introduction complète.

30 En fin de précipitation, la dispersion obtenue est stable. Les particules sont lavées par centrifugation et redispersées en milieu aqueux. L'absence de relargage est caractéristique d'encapsulation.

La dispersion obtenue présente à pH 6 un potentiel Zêta de + 20 mV, l'émulsion de départ présente par contre un potentiel Zêta de -15 mV.

L'inversion de charge avant et après encapsulation indique clairement l'obtention d'une capsule à base d'hydroxycarbonate d'aluminium.

5

## **EXEMPLE 2**

**Encapsulation de RETINOL 10 CM (vitamine A) par une écorce d'hydroxycarbonate d'aluminium.**

### 10 **Matières premières :**

Rétinol 10 CM<sup>®</sup> (Vitamine A : 10 % dans une huile)

Tensioactif (émulsion) : Copolymère bloc polystyrène/polyoxyde d'éthylène (UPSE 1030<sup>®</sup> commercialisé par la société Goldschmidt)

- Solution de chlorure d'aluminium (SPCA)

15	densité	1,52
	Titre en Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	21,5 à 24,5 %
	Titre en Na <sub>2</sub> O	17 à 19 %

- Aluminate de sodium (SPCA)

	densité	1,5
20	oxyde d'aluminium	24 %
	oxyde de sodium	19 %

- Carbonate de sodium (Prolabo)

Rectapur<sup>®</sup> 99 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

- Dodécyl sulfate de sodium (Aldrich) 98 % SDS

25

### **Préparation de la solution d'aluminate carbonaté :**

	Solution d'aluminate	20,75 g
	eau épurée	37 g
	Carbonate de sodium	15 g

30

Le mélange est agité pendant 30 minutes, il devient alors limpide et prêt à l'emploi.

Préparation de l'émulsion :

RETINOL 10 CM <sup>®</sup>	20 g (10 % massique/eau)
USPE 1030 <sup>®</sup>	1,2 g
5 Eau épurée	178,8 g

Les 2 phases en présence sont émulsionnées à l'aide d'un Ultraturax<sup>®</sup>. La taille des gouttelettes est de 2 microns. Le pH de l'émulsion est compris entre 4 et 5.

10

Composition globale du milieu réactionnel :

Emulsion	200 g
Eau	200 g
SDS	0,1 g
15 Solution d'aluminate carbonaté	72,75 g
Solution de chlorure d'aluminium	50 g

Mode opératoire :

Dans un réacteur double enveloppe, muni d'une agitation (à  
20 300 t/min) on introduit à 25 °C, 200 g d'eau épurée contenant 0,1 g de SDS et  
200 g d'émulsion. Le pH est ajusté à 6,4 par ajout de quelques gouttes  
d'aluminate carbonaté. Après stabilisation du pH à 6,4, on ajoute de façon  
simultanée les solutions d'aluminate carbonaté (débit : 2,3 ml/min) et d'AlCl<sub>3</sub> à  
débit variable permettant de réguler le pH à 6,4. L'introduction des réactifs est  
25 poursuivie jusqu'à addition complète (agitation normale).

En fin de précipitation, la dispersion obtenue est stable. Les  
particules sont lavées par centrifugation et redispersées en milieu aqueux. Au  
bout de 6 semaines aucune trace d'huile n'est constatée à la surface.

La taille des particules finales est voisine de 10 microns ; l'extrait  
30 sec de la dispersion est de 11,73 %.

**EXEMPLE 3**

**Encapsulation de vitamine A par de l'hydroxycarbonate d'aluminium et de la silice.**

5 La première étape qui consiste en l'encapsulation de la vitamine A par précipitation de l'hydroxycarbonate d'aluminium, est décrite en exemple 2. L'encapsulation par de la silice s'effectue sur le produit issu de l'exemple 2.

**Matières premières :**

10 - Retinol encapsulé par un hydroxycarbonate d'aluminium ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  50 % huile) préparé en exemple 2 et de composition suivante :

exprimé en $\text{Al}_2\text{O}_3$	3,67 %
Retinol 10 CM <sup>®</sup>	7,33 % (Vitamine A 0,73 %)

- Silicate de sodium Prolabo Rectapur<sup>®</sup>

15 Densité	1,33
Rm	3,33
$\text{SiO}_2$	26 %
- NaOH	1 mol/l
- $\text{H}_2\text{SO}_4$	30 g/l

20

**Préparation de la solution de silicate de sodium :**

Silicate	23 g
Eau épurée	92 g

25 **Composition globale du milieu réactionnel :**

Dispersion exemple 2	162 g	(Extrait sec : 11,73 %)
Eau épurée	432 g	
Silicate dilué	115 g	
NaOH à 1 mole/l	52 g	
30 $\text{H}_2\text{SO}_4$ à 30 g/l	60 g	

Mode opératoire :

Dans un réacteur double enveloppe à 25 °C, agité à 300 t/min, on introduit 162 g de dispersion de l'exemple 2 et 432 g d'eau épurée. On ajuste le pH à 9 avec 18 g de soude 1M. A pH 9, on ajoute simultanément le silicate dilué à 3 ml/min, la soude 1 M et l'acide sulfurique à 30 g/l avec un débit fixé à 1 ml/min (pour l'acide). L'introduction des composés basiques est asservie de façon à maintenir le pH constant pendant l'introduction des réactifs.

Après ajout complet des réactifs, on laisse le mélange sous agitation à température ambiante pendant une heure.

On effectue ensuite une séparation par centrifugation pendant 30 minutes à 4 500 t/min et redispersion en milieu aqueux.

Le surnageant ne présente pas de traces d'huile. On n'assiste donc à aucun phénomène de relargage.

Les particules peuvent être récupérées sous forme de poudre après séchage à 40 °C.

**EXEMPLE 4 : Encapsulation de parfum par de l'hydroxycarbonate d'aluminium.****Matières premières :**

- Concentré de parfum
- Huile silicone Rhône-Poulenc 47V20<sup>®</sup>
- Tensioactif : Copolymère bloc polystyrène/polyoxyde d'éthylène (UPSE 1030<sup>®</sup> commercialisé par la société Goldschmidt)
- Solution d'aluminate de sodium (SPCA) :
 

densité	1,5
Oxyde d'aluminium	24 %
Oxyde de sodium	19 %
- Carbonate de sodium (Prolabo)
- Rectapur<sup>®</sup>
- Dodécyle sulfate de sodium (Aldrich) 98 %



**Préparation de l'aluminate carbonaté :**

voir exemple 2

**Préparation de l'émulsion :**

	Parfum	2 g
5	Huile 47V20	18 g
	Tensioactif	1,2 g
	Eau épurée	178,8 g

voir exemple 2 pour le mode opératoire.

**Composition globale du mélange :**

10	Emulsion	200 g
	Eau épurée	200 g
	SDS	0,1 g
	Aluminate carbonaté	72,75 g
	$AlCl_3$	50 g

**15 Mode opératoire :**

Dans un réacteur double enveloppe, on introduit à température ambiante sous agitation 300 t/min, 200 g d'émulsion et 200 g d'eau épurée contenant 0,1 g de SDS. On ajuste le pH à 6,4 avec quelques gouttes d'aluminate carbonaté. Après stabilisation du pH, on introduit l'aluminate carbonaté à 2,3 ml/min en même temps que  $AlCl_3$  à pH constant (6,4). Après ajout total des réactifs, on laisse mûrir le mélange à température ambiante et sous agitation pendant une heure.

La suspension finale est stable, on la sépare des eaux mères par centrifugation à 4 500 t/min pendant 30 minutes. Le gâteau obtenu est redispersé dans de l'eau épurée.

## REVENDICATIONS

1. Système d'encapsulation comprenant un coeur organique et une écorce minérale caractérisé en ce que :

- le coeur est constitué en tout ou partie d'au moins un principe  
5 actif organique,
- l'écorce minérale est constituée en tout ou partie d'hydroxycarbonate d'aluminium et
- en ce que la cohésion dudit système d'encapsulation est réalisée à l'aide d'au moins un tensioactif non ionique et comprenant au moins  
10 un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile.

2. Système selon la revendication 1, caractérisé en ce que le tensioactif non ionique est choisi parmi :

- les alcools gras polyalkoxylés, comme les alcools gras  
15 polyéthoxylés,
- les alkylphénolpolyoxyalkylénés comme les di- ou tri-styrylphénols,
- les alcools ou alkyléthers polyvinyliques et
- les copolymères blocs comme le polystyrène/poly(oxyde  
20 d'éthylène).

3. Système selon la revendication 2, caractérisé en ce que le degré de polymérisation du segment poly(oxyde alkylène) est compris entre 2 et 50 moles.

25

4. Système selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que le tensioactif non ionique est choisi parmi les alcools polyalkoxylés, les tristyrylphénols et les copolymères blocs.

30

5. Système selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le tensioactif non ionique possède un HLB supérieure à 6.

6. Système selon l'une quelconques des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le tensioactif non ionique est présent dans le système d'encapsulation à raison d'environ 1 à 3 % exprimé en poids par rapport aux composants organiques.

7. Système selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que le principe actif est incorporé sous sa forme native au coeur dudit système.

8. Système selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que le principe actif organique est incorporé sous la forme d'une émulsion ou d'une dispersion aqueuse.

9. Système selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'émulsion comprend ledit principe actif solubilisé dans une huile de silicone.

10. Système selon l'une des revendications 8 et 9 caractérisé en ce que le principe actif est dispersé ou émulsionné jusqu'à 70 % en poids de la phase aqueuse.

11. Système selon l'une des revendications 7 à 10 caractérisé en ce que le principe actif est stabilisé au sein de la phase aqueuse avec au moins un tensioactif annexe.

12. Système selon la revendication 11 caractérisé en ce que le tensioactif annexe est choisi parmi

– les agents tensioactifs anioniques tels que les alkylesters sulfonates, les alkylsulfates, les alkylamides sulfates et les sels d'acides gras saturés ou insaturés ;

– les agents tensioactifs non-ioniques tels que les alkylphénol polyoxyalkylénés, les glucosamides, les glucamides, les glycérolamides dérivés de N-alkylamines, les alcools aliphatiques en C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> polyoxyalkylénés,

les produits résultant de la condensation de l'oxyde d'éthylène avec un composé hydrophobe ou résultant de la condensation de l'oxyde de propylène avec le propylène glycol, les oxydes d'amines, les alkylpolyglycosides et leurs dérivés polyoxyalkylénés, les amides gras en C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> et les acides gras, les amides, les amines, les amidoamines éthoxylés ;

– les agents tensioactifs amphotères et zwitterioniques tels que ceux de type bétaine comme les bétaines, les sulfo-bétaines, les amidoalkylbétaines, les alkylsulfates, les produits de condensation d'acides gras et d'hydroxylys de protéines, les cocoamphoacétates et cocoamphodiacétates, les alkylampho-propionates ou -dipropionates, les dérivés amphotères des alkylpolyamines.

13. Système selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisé en ce que le principe actif est un composé à intérêt thérapeutique, phytosanitaire ou cosmétique.

14. Système selon l'une des revendications 1 à 13 caractérisé en ce que l'hydroxycarbonate d'aluminium est associé dans l'écorce minérale à au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique.

15. Système selon la revendication 13 caractérisé en ce que l'écorce minérale est constituée d'au moins deux couches minérales distinctes et consécutives, l'une à base d'hydroxycarbonate d'aluminium et l'autre à base d'au moins un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique.

16. Système selon l'une des revendications 13 à 15, caractérisé en ce que l'oxyde métallique est choisi parmi les oxydes ou précurseurs d'oxydes de silicium, de titane, de zirconium, de zinc, de magnésium, d'yttrium, de cérium et leurs mélanges.

17. Système selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisé en ce qu'il possède une taille de particules comprise entre environ 0,1 et 10 µm.

18. Système selon l'une des revendications 1 à 17, caractérisé en ce qu'il possède un rapport massique charge minérale/charge organique inférieur ou égal à 1.

5 19. Procédé de préparation d'un système d'encapsulation comprenant un coeur organique constitué en tout ou partie d'au moins un principe actif organique et une écorce minérale constituée en tout ou partie d'hydroxycarbonate d'aluminium caractérisé en ce qu'il comprend :

10 – la précipitation in situ, en milieu aqueux d'hydroxycarbonate d'aluminium, à pH supérieur à 5, sous agitation et en présence d'au moins un tensioactif non ionique possédant au moins un segment hydrophobe et au moins un segment hydrophile et d'au moins un principe actif organique,

– la récupération de ladite dispersion ainsi formée et le cas échéant,

15 – sa formulation sous une forme sèche.

20 20. Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que la précipitation de l'hydroxycarbonate d'aluminium est effectuée par mise en contact d'une solution aqueuse d'aluminate de sodium carbonaté et de chlorure d'aluminium.

21. Procédé selon la revendication 19 ou 20 caractérisé en ce que le pH est compris entre 6 et 8.

25 22. Procédé selon l'une des revendications 19 à 21, caractérisé en ce que le tensioactif non ionique est tel que défini en revendication 2 à 6.

30 23. Procédé selon l'une des revendications 19 à 22, caractérisé en ce que le principe actif est présent, lors de la précipitation in situ de l'hydroxycarbonate d'aluminium, sous sa forme native ou sous la forme d'une émulsion ou d'une dispersion aqueuse.

24. Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que l'émulsion ou la dispersion du principe actif est telle que définie en revendications 9 à 13.

5

25. Procédé selon l'une des revendications 19 à 24 caractérisé le principe actif est tel que défini en revendication 13.

26. Procédé selon l'une des revendications 19 à 25 caractérisé en ce que la charge minérale et la charge organique sont utilisées avec un rapport  
10 massique inférieur ou égal à 1.

27. Procédé selon l'une des revendications 19 à 26 caractérisé en ce que la dispersion obtenue à l'issue de la seconde étape subit une nouvelle  
15 étape de précipitation in situ d'un oxyde métallique et/ou précurseur d'un oxyde métallique.

28. Procédé selon la revendications 27 caractérisé en ce que l'oxyde métallique précipité est de la silice.

20

29. Utilisation d'un système sur l'une des revendications 1 à 19 ou susceptible d'être obtenue par le procédé défini selon l'une des revendications 19 à 28 pour la protection et/ou le relargage contrôlé de principe(s) actif(s) organosoluble(s).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 99/00280

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 465 235 A (MCNEIL-PPC) 8 January 1992 see claims 1,3,9	1-29
A	FR 2 401 619 A (EASTMAN KODAK) 30 March 1979 see claims 1,3 see page 6, line 18 - line 29 see page 8, line 9 - line 23	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 1999

Date of mailing of the international search report

07/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 465235 A	08-01-1992	AU 8013991 A CA 2046074 A JP 4230330 A	09-01-1992 04-01-1992 19-08-1992
FR 2401619 A	30-03-1979	US 4196187 A AU 526756 B AU 3946878 A CA 1110167 A CH 633687 A DE 2838308 A GB 2005537 A, B JP 1511960 C JP 54046824 A JP 62041203 B SE 437601 B SE 7809223 A CA 1104494 A	01-04-1980 27-01-1983 06-03-1980 06-10-1981 31-12-1982 22-03-1979 25-04-1979 09-08-1989 13-04-1979 02-09-1987 11-03-1985 03-03-1979 07-07-1981



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der e Internationale No  
PCT/FR 99/00280

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 465 235 A (MCNEIL-PPC) 8 janvier 1992 voir revendications 1,3,9 -----	1-29
A	FR 2 401 619 A (EASTMAN KODAK) 30 mars 1979 voir revendications 1,3 voir page 6, ligne 18 - ligne 29 voir page 8, ligne 9 - ligne 23 -----	1-29

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 avril 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/05/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De la Internationale No

PCT/FR 99/00280

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 465235	A	08-01-1992	AU	8013991 A	09-01-1992
			CA	2046074 A	04-01-1992
			JP	4230330 A	19-08-1992
<hr/>					
FR 2401619	A	30-03-1979	US	4196187 A	01-04-1980
			AU	526756 B	27-01-1983
			AU	3946878 A	06-03-1980
			CA	1110167 A	06-10-1981
			CH	633687 A	31-12-1982
			DE	2838308 A	22-03-1979
			GB	2005537 A, B	25-04-1979
			JP	1511960 C	09-08-1989
			JP	54046824 A	13-04-1979
			JP	62041203 B	02-09-1987
			SE	437601 B	11-03-1985
			SE	7809223 A	03-03-1979
			CA	1104494 A	07-07-1981
<hr/>					